

Pruebas de provocación bronquial inespecífica

AURELIO VALENCIA RODRÍGUEZ

PERE CASAN CLARÀ

MIGUEL PERPIÑA TORDERA

MARÍA DOLORES SEBASTIÁN GIL

Comentario del coordinador

La presencia de hiperrespuesta bronquial inespecífica está ampliamente aceptado como un componente necesario de la definición de asma. Se ha demostrado que el grado de respuesta bronquial, va asociado con la gravedad del asma. La respuesta broncoconstrictora a estímulos físicos como ejercicio, hiperventilación con aire seco o frío, o soluciones hipo e hiperosmolares es más específica del asma, aunque su presencia no califica automáticamente a un individuo de asmático. Si a esto unimos la variabilidad de la hiperrespuesta bronquial en un mismo individuo, los cambios temporales, la influencia de las infecciones respiratorias, inhalación de gases irritantes, exposición a alérgenos, las correlaciones entre los diversos métodos de evaluación, el hecho de que su medida pueda tener valor predictivo de riesgo en el desarrollo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) conjuntamente con otras aplicaciones en el campo clínico y de investigación, queda más que justificado el interés del Comité Científico de la SEPAR en revisar de nuevo esta normativa para su publicación.

Debe tenerse en cuenta que, aunque una estimulación bronquial nos puede dar información del grado de hiper-respuesta bronquial inespecífica, como dicen Townley et al: “no existe una dosis absoluta de estimulación por la que todos los asmáticos tengan una hiperrespuesta, y todos los no asmáticos e incluso las personas normales fallen a responder”. Por tanto, los intentos de establecer un corte claro entre sujetos asmáticos y no asmáticos basados solamente en el grado de hiperrespuesta bronquial inespecífica, sólo pueden establecer “bordes” relativos y nunca absolutos.

Al solicitarnos el Comité Científico de SEPAR la revisión de esta normativa, hemos podido constatar las pocas modificaciones que había que añadir a la publicada en 1987 y donde estábamos abiertos a todas las sugerencias y modificaciones que pudieran presentarse en futuras revisiones, siendo conscientes de la rapidez con que suelen avanzar y modificarse las técnicas médicas. Igual afirmación presentamos en el momento actual.

Seguimos conscientes de que en la decisión final de aceptar una técnica influyen numerosas variables y que lo fundamental es el conocimiento de la misma y el interés y experiencia de quien la practica. El hecho de que cada una de éstas tenga ventajas e inconvenientes, nos obliga al mejor conocimiento de las mismas, para así tener capacidad de adaptarlas a nuestras necesidades particulares, sin olvidar los hechos esenciales y recomendaciones que sean imprescindibles para su correcta aplicación.

La presentación de valores estándar, de nuevos conocimientos basados en el trabajo y dedicación de muchos investigadores, siempre aporta beneficios para el futuro. La confirmación y solidez de éstos, ayuda a clarificar dudas siempre presentes en lo intrincado de cualquier hecho científico. Creo que podemos continuar afirmando que “sólo aquello que conocemos bien podremos aplicarlo de forma correcta y esto debería al menos aproximarse a la verdad”.

En este sentido, y con la misma ilusión de antaño, este grupo de trabajo se ha movido en la actualización de la normativa.

A. Valencia Rodríguez

Introducción y objetivo

Se entiende por hiperrespuesta bronquial a la reacción exagerada de las vías aéreas frente a una amplia variedad de estímulos, ya sean físicos, químicos o inmunológicos y que se manifiestan por limitación al flujo aéreo. Se trata de un proceso característico del asma, aunque es habitual en otras entidades clínicas: rinitis, EPOC, fibrosis quística, etc. La hiperrespuesta bronquial es un fenómeno multifactorial con varios mecanismos favorecedores:

1. *Disminución del calibre de la vía aérea.* Dado que la resistencia es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio, la disminución de éste originará un aumento de la resistencia al paso del aire¹.

2. *Daño epitelial.* Las alteraciones en las uniones celulares, con cambios en la permeabilidad epitelial, facilitarían la estimulación de receptores previamente protegidos por dichas uniones^{1,2}.

3. *Alteraciones del músculo liso.* Pueden ser previas o favorecer con su mayor hipertrofia e hiperplasia la constricción bronquial colaborando, asimismo, las posibles alteraciones bioquímicas del propio músculo¹.

4. *Alteraciones del sistema nervioso autónomo.* Se manifiestan por un desequilibrio entre los sistemas alfa y betaadrenérgico y colinérgico. El pulmón humano es complejo y puede reaccionar distintamente al mismo estímulo cuando se aplica en diferentes regiones. Esto se debe en parte a la distribución de receptores farmacológicos¹.

Objetivo

El objetivo de esta normativa es proporcionar las recomendaciones básicas para la correcta realización de las pruebas de provocación bronquial inespecífica para uso clínico, ya sea mediante fármacos broncoconstrictores o mediante agentes físicos.

Indicaciones generales

Creemos indicado el estudio para detectar la presencia o ausencia de hiperrespuesta en las siguientes situaciones:

1. Diagnóstico de pacientes con historia clínica indicativa de asma y cuya espirometría muestra valores de referencia o ligeramente obstructivos y test broncodilatador negativo. Dada su alta sensibilidad y elevado valor predictivo negativo, el estudio de la hiperrespuesta bronquial es más útil para descartar el diagnóstico de asma que, con su presencia, confirmar el diagnóstico.

2. Evaluación de la eficacia de medidas preventivas y terapéuticas en diversas enfermedades: asma, EPOC, etc.

3. Estudio de la atopia y neumonitis por hiperreactividad.

4. Estimación de la hiperrespuesta bronquial tras infección respiratoria o inmunización reciente.

5. Estudio del componente de hiperrespuesta bronquial en otras enfermedades como EPOC, sarcoidosis, fibrosis quística, enfermedades del tejido conectivo, etc.

6. Valoración de la hiperrespuesta secundaria a enfermedades de la infancia como fístula traqueoesofágica corregida quirúrgicamente, displasia broncopulmonar secundaria a ventilación mecánica por distrés, etc.

7. Estudio de la hiperrespuesta secundaria al tabaco y otros irritantes (Ozono-SO₂, polivinilo, dimetiletanol amina).

8. Estudios epidemiológicos de agentes laborales y polucionantes. Valoración médico-laboral previa al empleo expuesto a TDI (disocianato de tolueno), pino rojo, etcétera.

Contraindicaciones

Absolutas

- Limitación basal al flujo aéreo severa ($FEV_1 < 40\%$ valor referencia).
- Infarto de miocardio reciente (< 3 meses) o angor inestable.
- Accidente cerebrovascular reciente (< 3 meses).
- Existencia de aneurisma arterial.
- Hipersensibilidad a la histamina o fármacos colinomiméticos (cuando se empleen dichos fármacos).
- Arritmia severa.

Relativas

- Obstrucción de la vía aérea inducida por las maniobras forzadas de la espirometría.
- Moderada limitación al flujo aéreo con $FEV_1 < 60\%$ del valor de referencia.
- Agudización del asma.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Infección reciente del tracto respiratorio superior (4-6 semanas).
- Embarazo.
- Epilepsia que requiere tratamiento.

Complicaciones

Habitualmente son muy raras, pudiendo aparecer sobre todo por el frío y el esfuerzo: espasmos de glotis y coronario. Es de destacar la ausencia de complicaciones cuando se utilizan fármacos broncoconstrictores. Los mayores descensos en los parámetros espirométricos se observan en niños y en pacientes con clínica previa, y en ambos casos suele obtenerse una recuperación rápida con broncodilatadores en aerosol.

Precauciones

Consideraciones generales

Dado que son pruebas que reproducirán una situación de incomodidad para el paciente, deben explicársele previamente los motivos que la indican, y qué se espera conseguir de su práctica. Su colaboración en las maniobras inhalatorias, de ejercicio y en la espirometría, será importante para la validez de los resultados.

Por lo expresado previamente resulta imprescindible la presencia próxima del médico que, si fuera necesario dirigirá las maniobras terapéuticas para devolver al paciente a la situación previa al estudio.

Deberá existir un equipo de resucitación cardiorrespiratoria cercano al lugar del estudio y, muy especialmente, el instrumental y los fármacos adecuados para conseguir de forma inmediata una buena ventilación y broncodilatación.

El espacio físico donde se realice la prueba deberá estar bien ventilado y los fármacos broncoconstrictores y sus concentraciones respectivas deberán identificarse con facilidad.

Factores que alteran la dinámica bronquial

Es preciso realizar una anamnesis previa a la provocación bronquial de todos aquellos factores que pueden introducir cambios *per se* en la sensibilidad bronquial y por tanto en la respuesta al estímulo, correcta interpretación de los resultados y comparación posterior. Conviene tener en cuenta que el intervalo de tiempo durante el cual la sensibilidad se ve alterada oscila ampliamente de unos individuos a otros.

En la tabla I se resumen estos factores.

Métodos de evaluación

Consideraciones generales

La evaluación y análisis de la hiperrespuesta bronquial se realiza mediante procedimientos en los que el comportamiento del músculo liso de la vía aérea se infiere de los cambios en el tono tras la exposición tanto *in vivo* como *in vitro* a alérgenos específicos y a agentes físicos, químicos y farmacológicos.

Algunos métodos están ampliamente consagrados por el uso y refrendados por diversos organismos internacionales. Este es el caso de la provocación con metacolina, histamina y carbacol. Respecto a otros (ejercicio, hiperventilación, aire seco, frío, etc.), aunque también ampliamente utilizados en la investigación clínica, no hay aún un acuerdo general que permita equiparlos a los anteriores en su aplicación clínica. Esta normativa describe ambos grupos de técnicas con objeto de normalizar métodos y facilitar la comparación de resultados.

TABLA I. FACTORES QUE ALTERAN LA DINÁMICA BRONQUIAL

Factor	Intervalo libre recomendado
Humo de tabaco	2 h
Betaadrenérgicos inhalados	
Acción rápida y corta	12 h
Acción prolongada	24 h
Betaadrenérgicos orales	24 h
Bromuro de ipatropio	12 h
Teofilinas (vía oral)	
De acción corta	24 h
De acción prolongada	48 h
Cromonas	48 h
Antihistamínicos H1	72 h
Terfenadina, ceterizina, loratadina	5 días
Astemizol	30 días
Contaminantes atmosféricos	1 semana
Vacunas con virus atenuados	3-6 semanas
Infecciones virales respiratorias	6 semanas
Sensibilizantes ocupacionales	3 meses

Modificada de las referencias bibliográficas 3 y 4.

La utilización de fármacos como test broncomotor se inició en la década de los cuarenta con los trabajos de Dautrebande⁵ y Curry⁶. Allegra et al, en 1974, comienzan a usar medios físicos como la inhalación de soluciones osmóticas y test de esfuerzo⁷. Simultáneamente, desde las diferentes sociedades médicas neumológicas, se llamó la atención sobre la necesidad de estandarizar los procedimientos y las técnicas de provocación bronquial con la consiguiente aparición de las normativas americanas^{8,9} y europeas^{3,4}.

Los tests de provocación bronquial inespecífica se pueden dividir en dos grandes apartados en relación a los estímulos utilizados: *a)* farmacológicos, y *b)* físicos.

Estímulos farmacológicos

Elección del fármaco broncoconstrictor: Los agentes farmacológicos más empleados con este propósito han sido la histamina y los colinomiméticos sintéticos (carbacol y metacolina).

Metacolina y carbacol son fármacos parasimpaticomiméticos que estimulan los receptores colinérgicos de la vía aérea. Su acción puede ser antagonizada por los fármacos atropínicos o por la inhalación de beta-2-adrenérgicos.

Los mecanismos íntimos de la broncoconstricción provocada por la histamina no están bien definidos, aunque a ésta se le atribuye un efecto irritante y cierta acción vagal semejante a la de la metacolina. Su acción remite igualmente con los beta-2-adrenérgicos.

A efectos prácticos y clínicos, la metacolina y la histamina se han mostrado igualmente útiles y su potencia de acción es comparable¹⁰. Sin embargo, puede

TABLA II. CARACTERÍSTICAS DE LOS NEBULIZADORES

Tipo	Tamaño de partículas en diámetro aerodinámico de masa media (l)	Generador l/min-1
De Vilbiss 646	2,6	6
De Vilbiss ≠ 40	3,3	—
De Vilbiss ≠ 42	3,0	6
Hudson	1,6	7
Reynolds	0,8	—
Monaghan	4,3	8
Wright	1,2	8
Bennett	3,6	7
Wiesbadener	3,2	8

Modificada de las referencias bibliográficas 3 y 8.

observarse que algunos sujetos son más sensibles a la metacolina y que otros, por el contrario, responden más a la histamina. Existe una buena correlación entre los resultados obtenidos mediante la hiperventilación con aire frío y con los tests farmacológicos^{11,12}.

Una vez elegido el fármaco, deberán prepararse las disoluciones necesarias a partir de la materia prima que se sirve en polvo. Para minimizar el efecto de la acidez sobre las vías aéreas se recomienda utilizar una solución salina tamponada que contenga un 0,5% de ClNa, un 0,275% de CO₃HNA y un 0,4% de fenol. El pH de la disolución debe ajustarse a pH entre 6,8 y 7,3. La disolución, una vez preparada, debe conservarse en el frigorífico a 4 °C. En estas condiciones, el carbacol y la metacolina pierden al cabo de 2-3 meses un 10% de su potencia; la estabilidad de las soluciones de histamina no está bien definida¹³⁻¹⁵.

Sistema de aerosolización: nebulizadores. Los factores que influyen sobre la entrada de los aerosoles en la vía aérea son esencialmente el tamaño de las partículas y el flujo aéreo del generador de las mismas.

El tamaño de las partículas, su liberación y penetración están condicionados en parte por el tipo de nebulizador, la forma en que el paciente inhala y el estado de las vías aéreas. El mayor depósito de partículas en el árbol traqueobronquial y en el compartimiento pulmonar se consigue cuando tienen un diámetro entre 4-7 y 3-4 μ, respectivamente.

El flujo del generador de partículas no debe ser excesivo, ya que produciría un incremento del impacto en la faringe. El más habitual oscila entre 6-8 l/min.

El volumen del líquido depositado en el nebulizador debe ser constante para cada concentración y suficiente para asegurar el número de inhalaciones o el tiempo de prueba. Si la inhalación se efectúa sin mascarilla, para uniformizar el tamaño de las partículas es aconsejable colocar entre el nebulizador y la boquilla del paciente un tubo corrugado de 1 m.

Las características de los nebulizadores más utilizados en la actualidad se recogen en la tabla II.

El tamaño óptimo de las partículas para el test de provocación bronquial debe oscilar entre 1-5 μ .

Métodos de administración del aerosol. 1. Generación continua del aerosol e inhalación consecutiva, respirando a volumen circulante durante un tiempo determinado, por ejemplo 3 minutos.

2. Generación e inhalación del aerosol de forma intermitente mediante un depósito por el que el comienzo de la inspiración del sujeto provoca automáticamente la nebulización. Su duración no debe ocupar más de la primera mitad de la inspiración, con el fin de dar tiempo a que el aerosol penetre en los pulmones con cada respiración.

3. Generación continua o intermitente del aerosol con inhalaciones intermitentes. Tanto en este caso como en el anterior, se realizan cinco inhalaciones profundas desde FRC a TLC.

Pese a la variabilidad que pueda significar la elección de uno u otro método, se ha comprobado en repetidas ocasiones que la reproducibilidad de la respuesta es satisfactoria para un mismo laboratorio que mantenga siempre el mismo método. En cualquier caso, es preceptivo que cada laboratorio conozca la producción de su nebulizador y el tamaño de las partículas obtenidas, y que valide su propio método con las recomendaciones aceptadas.

Si se utilizan las técnicas de inhalación intermitente, las dosis administradas de fármaco suelen expresarse en unidades inhalatorias (UI), entendiéndose por UI una inhalación de una solución que contiene 1 mg/ml de sustancia activa. Por el contrario, si se emplean las técnicas de inhalación consecutiva, las dosis se formulan en mg/ml. Las recomendaciones internacionales más recientes favorecen la elección de un método continuo de administración de fármaco en aerosol, mediante un nebulizador que garantice un tamaño adecuado de las partículas y el uso de un dosímetro.

Normas generales. Una vez comprobadas las condiciones previas de utilización del test, se aconseja seguir las siguientes normas:

1. Confirmación de la ausencia de contraindicaciones.

2. Cumplimiento de los períodos previos sin medicación, según lo que se especifica en la tabla I.

3. Determinación de la función pulmonar basal. Si se trata de un estudio clínico, se recomienda que el FEV₁ sea $\geq 80\%$ del teórico y FEV₁/FVC $\geq 70\%$, SGaw $\geq 0,088$ cmH₂O/l s⁻¹.

4. Buena colaboración del paciente, maniobras reproducibles y consentimiento expreso para la realización de la prueba.

Procedimiento. Se instruye al paciente para que efectúe las inhalaciones del disolvente previamente determinadas a través de la boquilla o mascarilla. Los valores espirométricos, observados a los 3 min, servirán de punto de referencia para subsiguientes comparaciones.

A continuación se iniciará la inhalación del fármaco comenzando por la concentración inferior y repitiendo la espirometría a los 3 minutos de la inhalación.

TABLA III. DOSIS ACUMULADA DE FÁRMACO BRONCOCONSTRICTOR

Concentración (mg/ml)	N.º de respiraciones	UI por 5 respiraciones	Dosis acumulada en UI
0,1	5	0,5	0,5
0,5	5	2,5	3
1	5	5	8
2	5	10	18
5	5	25	43
10	5	50	93
25	5	125	218

UI: unidad inhalada = 1 inhalación de disolución (1 mg/ml).

Cuando los parámetros de función pulmonar muestren una respuesta significativa, ésta deberá confirmarse de nuevo a los 3 minutos, ya que la respuesta bronquial así conseguida es muy lábil y puede desaparecer rápidamente. En el caso de que el cambio no sea significativo, se proseguirá utilizando las concentraciones del fármaco hasta alcanzar la concentración máxima o la dosis acumulada superior (tabla III). Si el cambio aún no es significativo, el test se informará como negativo, al no haber podido demostrar la presencia de hiperrespuesta bronquial.

Por último, una vez finalizada la prueba, se administrarán dos o más inhalaciones de simpaticomiméticos beta-2 en forma de aerosol para revertir la broncoconstricción provocada. La duración total de la prueba utilizando todas las diluciones no sobrepasa los 60-90 minutos.

Método abreviado. Se trata de una modificación de Chatham et al¹⁶ realizada en 1982 sobre la alternativa propuesta por Parker et al¹⁷ en 1956, con la finalidad clínica de establecer cualitativamente la presencia o ausencia de hiperrespuesta bronquial¹⁸. Es de bajo coste en equipo, tiempo y fármaco. Consigue una excelente sensibilidad y especificidad sin alcanzar dosis elevadas de metacolina. Puede utilizarse un nebulizador del tipo Hudson-1499, cuyo diámetro medio de partículas sigue las recomendaciones internacionales. El generador puede ser de flujo continuo mediante una fuente de oxígeno a 7 l/min⁻¹ y utiliza metacolina (25 mg/ml). Se inicia el procedimiento con una inhalación de 25 mg/ml y se prosigue añadiendo cuatro más, en dos tandas (se consiguen así 1, 5 o 9 inhalaciones acumuladas), en el caso de resultar negativo. Ante la sospecha clínica de gran hiperreactividad o en individuos jóvenes, puede comenzarse por una inhalación de 5 mg/ml, previa a la de 25 mg/ml.

Métodos físicos

La existencia de hiperrespuesta puede demostrarse también mediante test de provocación con estímulos físicos tales como: soluciones de diferente osmolaridad, ejercicio, hiperventilación voluntaria isocápnica con aire ambiente, seco o frío^{7,19,20} (figs. 1 y 2). En la actualidad los tests más utilizados siguen siendo la hiperventilación isocápnica con aire seco y frío y el test de esfuerzo.

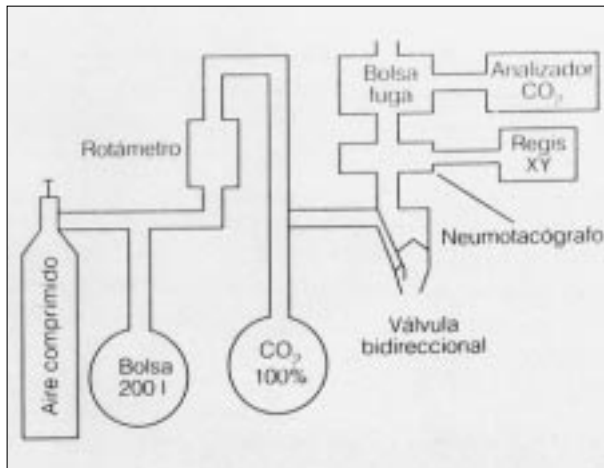


Figura 1. Circuito de aire seco.

Test de esfuerzo. Las mayores variables que determinan la magnitud de la broncoconstricción postesfuerzo son: VE (volumen minuto conseguido), W_i (humedad del aire inspirado) y T_i (temperatura del aire inspirado). Para un nivel de VE fijo, un aire húmedo y templado produce menor broncoconstricción que un aire seco y frío. La importancia de la combinación de estos tres factores obedece a que el estímulo inicial para la obstrucción con el ejercicio físico es el enfriamiento y la pérdida de humedad de las vías aéreas intratorácicas, y estas variables determinan el grado con que ésta ocurre^{21,22}.

Otros factores que influyen o modifican la respuesta al ejercicio son:

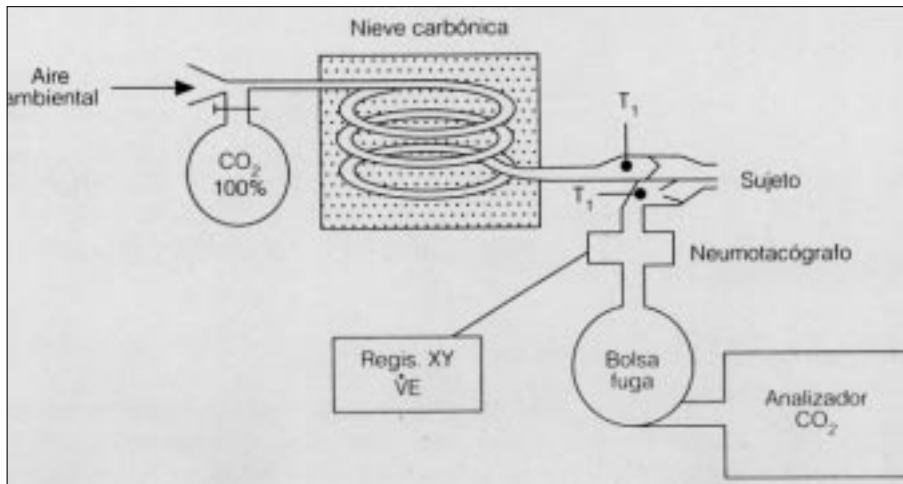


Figura 2. Circuito de aire frío.

1. *Forma de ventilación nasal o bucal.* Se sabe que la respiración por vía nasal proporciona un mejor acondicionamiento del aire en relación a la temperatura y humedad que la vía oral.

2. *Intensidad y duración del trabajo.* La obstrucción bronquial producida por el ejercicio se observa más frecuentemente cuando el sujeto realiza un ejercicio de 6-8 min de duración, alcanzando una VE entre el 60-80% de su máximo VE teórico. Ejercicios intensos y de corta duración suelen ser bien tolerados.

3. *Intervalo con que se repite el ejercicio.* Cuando se repiten varios tests de ejercicio en el mismo día, la intensidad de la broncoconstricción disminuye. A este fenómeno se le llama "período refractario" y se observa sólo cuando los tests se repiten en un período de tiempo inferior a 2 horas^{23,24}.

4. *Premedicación.* La administración previa de beta-2 agonistas modifica la respuesta al ejercicio. Igual ocurre, aunque en menor intensidad, con la administración de cromoglicato y xantinas^{25,26}.

5. *Entrenamiento previo.* El entrenamiento físico previo podría influir también en la respuesta, aunque no hay conclusiones claras al respecto.

– *Método.* Las diferencias de respuesta entre el ejercicio con bicicleta y tapiz rodante son pequeñas y sin importancia clínica, se usa con más frecuencia la bicicleta por la mayor facilidad de mantenimiento y colocación de la mascarilla, menor movimiento corporal, que permite medir la presión arterial y realizar extracciones sanguíneas si se precisan, aunque el tapiz rodante o la carrera libre sean un estímulo más poderoso.

Protocolos en tapiz rodante. Difieren en la duración de las etapas y las variaciones en la velocidad y pendiente, los más utilizados son los de Bruce^{27,28} que comienza a 3 km/h y 0,5 a 10% de pendiente incrementando cada 3 minutos un 2% de pendiente y 1,5 km/h la velocidad, y Balke and Ware²⁹, que proponen una velocidad de 90 m/min con 0% de pendiente, con incrementos posteriores de un 1 a un 2,5% de pendiente cada 2 minutos hasta el agotamiento.

Protocolos en bicicleta ergométrica. Test incremental. Tras un período de reposo de 3 minutos y otros tres de pedaleo sin carga se realizan incrementos de carga de 5-25 W cada minuto hasta llegar al agotamiento o cumplir el objetivo. Se recomienda una velocidad de pedaleo de 60 rpm^{38,39}.

Protocolo en rampa o triangular. Tras un período de reposo se incrementa de forma continuada la potencia de 5-30 W cada 1-2 minutos según las características del paciente. Se precisa bicicleta electrónica y un sistema computarizado que controle la bicicleta⁴⁰.

Trabajo constante. Se utiliza el 50% de la potencia máxima alcanzada en un test incremental.

Tanto en reposo como en ejercicio se deberá medir VE, VO₂ (consumo de O₂), VCO₂ (eliminación de CO₂), RQ (cociente respiratorio), TA (tensión arterial), FC (frecuencia cardíaca), equivalente ventilatorio y pulso de O₂. Un ejercicio bien realizado será aquel que consiga un VO₂ y VE entre 60-80% de su máximo teórico. La duración más adecuada es de 6-8 minutos. La caída de los parámetros suele comenzar a los 2 o 5 minutos postesfuerzo hasta los 30, y el grado de broncoconstricción va a depender de la duración e intensidad del esfuerzo^{20,30}.

- *Resultados.* Véase medida de la respuesta.
- *Factores que obligan a suspender la prueba:*
 - Disnea severa.
 - Angor.
 - Mareo, vértigo, confusión mental.
 - Signos de mala perfusión periférica (cianosis).
 - Extrasístoles ventriculares.
 - Elevación de TAS > 260 mmHg o TAD > 120 mmHg.

Hiperventilación voluntaria isocápnica simple

– *Introducción.* El aumento de la ventilación por sí solo provoca broncoconstricción, siendo ésta más intensa cuanto mayor sea el nivel de VE alcanzado. Cuando a este aumento de la ventilación se asocian modificaciones en la temperatura y humedad del aire inspirado, la respuesta broncospástica muestra una relación cuantitativa de la cantidad de calor y humedad perdida en las vías aéreas con el grado de obstrucción. Esta relación está regida por la fórmula:

$$RHe = VE[HC(Ti - Te) + HV (WCi - WCe)].$$

Siendo RHe: intercambio de calor respiratorio en kcal/min; VE: ventilación minuto l/min BTPS; HC: capacidad calorífica del aire = 0,000304 kcal 1 °C; Ti: temperatura del aire inspirado en °C; Te: temperatura del aire expirado en °C; HC: calor latente de vaporización del H₂O = 0,58 kcal/g; WC_i: contenido de agua del aire inspirado en mgH₂O/l aire; WCe: contenido de agua del aire expirado en mg H₂O/l aire.

Se ha demostrado que es el flujo total de calor y humedad en el árbol traqueobronquial lo que determina el grado de obstrucción¹⁹⁻³¹. La secuencia en el desarrollo del broncospasmo parece ser:

1. Aumento de la ventilación.
2. Sobrecarga térmica sobre la glotis.
3. Descenso de la temperatura de la mucosa.
4. Transferencia del calor y humedad al aire.
5. Liberación de mediadores.
6. Obstrucción proporcional al intercambio de calor y humedad. Parece ser que el defecto básico es la incapacidad del epitelio para controlar la osmolaridad y la concentración de iones del fluido en la superficie aérea.
7. Estudios recientes^{36,37} reflejan que la broncoconstricción inducida por la ventilación isocápnica con aire frío o seco podría derivarse de la hiperemia y edema de pared de la vía aérea, inducida por un aumento rápido de flujo sanguíneo en los bronquios por el gradiente térmico originado y un aumento de la reactividad vascular en el paciente asmático.

– *Material necesario.* Véase la tabla IV.

TABLA IV. MATERIAL NECESARIO PARA LA REALIZACIÓN DE LOS TESTS DE PROVOCACIÓN POR MÉTODOS FÍSICOS

	Esfuerzo	Aire frío	Aire seco	Aire ambiente
Neumotacógrafo o equivalente	Sí	Sí	Sí	Sí
Analizador de O ₂	Sí	–	–	–
Analizador de CO ₂	Sí	Sí	Sí	Sí
Válvulas uni o bidireccionales	Sí	Sí	Sí	Sí
Registrador	Sí	Sí	Sí	Sí
Pinzas nasales	No	Sí	Sí	Sí
Bolsas de fugas	Sí	Sí	Sí	Sí
Bolsa 7-200 l	No	No-Sí	Sí	No-Sí
Bomba de evacuación o rotámetro	–	Sí	Sí	Sí
Fuente de CO ₂	No	Sí	Sí	Sí
Fuente de aire seco	–	–	Sí	–
Bicicleta ergométrica	Sí (opcional)			
Manguito para TA	Sí			
Cinta rodante	Opcional			

– *Método.* Una vez el paciente se haya sentado frente al neumotacógrafo, con la nariz tapada, se comenzará un período de adaptación con respiración normal de 2 min de duración con medición de VE. Inmediatamente después, el sujeto deberá realizar una hiperventilación de una VE aproximadamente del 60-80% de su MVV deducida teórica ($FEV_1 \times 35$) a través de:

1. Estímulo verbal siguiendo visualización de su VE.
2. Estimulándole a mantener siempre inflada una bolsa de unos 7 l, colocada en la zona espiratoria, evacuada constantemente a través de una bomba y un rotámetro calibrado según el VE del paciente.
3. Visualización de un oscilómetro que marca la profundidad y frecuencia de las respiraciones.

Este período debe durar unos 3 min, realizándose determinaciones continuas de CO₂ (*end-tidal*) en gas espirado, coleccionado en una bolsa de fugas, a través de un analizador rápido de CO₂, añadiendo en la zona inspiratoria CO₂ (100%) 1 l/min, para mantener concentraciones de CO₂ en gas espirado superiores al 2,5%, debido a que las alteraciones secundarias a la hipocapnia comienzan a aparecer con una PACO de 25 mmHg. Una vez terminada esta fase, el paciente permanece con respiración normal durante 3 minutos como período o fase de recuperación.

A los 5 min del final del período de hiperventilación, se determinan los parámetros funcionales previamente fijados, continuando a los 15, 30 y 60 minutos según los resultados.

– *Medida de la respuesta.* Véase más adelante el apartado «Medida de la respuesta».

Hiperventilación isocápnic con aire seco. Material necesario. Véase la tabla IV. *Método.* Igual al utilizado en el caso de la hiperventilación isocápnic simple. *Resultados.* Véase medida de la respuesta.

Hiperventilación isocápnic con aire frío. Material necesario. Véase tabla IV. *Método.* Semejante al realizado en la hiperventilación isocápnic simple, aunque dado el mayor estímulo que representa se pueden disminuir los tiempos de hiperventilación a 2 min. El aire inspirado pasa a través de su intercambiador de calor (técnica modificada de McFadden¹⁹⁻²¹), que consiste en un tubo de cobre de 250 cm de longitud y 2,8 cm de diámetro interno, enrollado en espiral e introducido en una cámara aislada y con cierre hermético llena de nieve carbónica, con lo que se alcanza una temperatura interior de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ y en el aire inspirado de -5 a $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ según la intensidad en la ventilación³².

La inspiración se realiza a través de una válvula bidireccional con medida de T_i y T_e respectivamente, con un termómetro de mercurio situado a unos 5 cm de la boca. El contenido de agua se determina a través de las tablas meteorológicas smithsonianas³³.

Además de las determinaciones explicadas en la hiperventilación isocápnic simple, se determinan T_i y T_e al comienzo de la prueba, en la hiperventilación máxima y en el período de recuperación.

Se puede realizar, así mismo, *test único con un solo escalón:* hiperventilación durante 3 min a una temperatura de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a un 60% de la MVV. La respuesta se expresa por el cambio en FEV_1 ^{41,42}. *Múltiples escalones:* series de 3 minutos de hiperventilación desde el 20-80% de la MVV, expresando la respuesta como la dosis provocadora de una caída del FEV_1 de 10%, PD10⁴³.

Actualmente hay disponible comercialmente un sistema intercambiador de calor (RHES, Jaeger, Wuerzburg, Alemania), que permite la realización de pruebas de broncoconstricción bronquial por medio de aire frío y aire seco durante una hiperventilación isocápnic.

Inhalación de soluciones osmóticas. Método: soluciones utilizadas: agua destilada, solución salina hipotónica (0,3%), isotónica (0,9%), e hipertónica (2,7, 3,6 y 4,5%).

El sujeto inhala habitualmente durante 5 a 10 minutos la mezcla escogida en forma de aerosol producido por un aparato ultrasónico, que se administra a un flujo de 2 ml/mm (Mist 02 GEN) con una mascarilla facial⁷⁻³⁴.

Se lleva a cabo la determinación basal y tras la inhalación de las sustancias de los parámetros a estudiar, como se indicó previamente para la hiperventilación isocápnic simple.

Expresión y análisis de los resultados

La información contenida en esta sección es aplicable a todos los métodos de provocación bronquial referidos en este documento.

Los resultados obtenidos deben valorarse determinando la relación dosis-respuesta en escala semilogarítmica o decimal (en abscisas el logaritmo de la dosis administrada o la propia dosis; en ordenadas los cambios producidos en el parámetro de medida elegida, expresados porcentualmente respecto a su valor tras la inhalación de la solución salina, y en la hiperventilación con respecto al valor basal). El análisis posterior de la curva dosis-respuesta así construida está en función del objetivo buscado con la práctica de la prueba^{1,3,4,8}.

1. Cuando la finalidad es clínica o epidemiológica (identificar sujetos con hiperreactividad), se determina la dosis que produce un cambio dos veces superior al coeficiente de variación intrasujeto del parámetro de medida empleado. Esto se conoce como dosis o concentración provocadora (DP o CP). En el caso del FEV₁ el cambio mínimo aceptado es el descenso del 20% (PD₂₀ FEV₁). Este punto de la curva se puede obtener mediante:

– Interpolación de los dos puntos más próximos, aplicando la siguiente fórmula:

$$PC20 = \text{antilog log C1} + \frac{(\log C2 - \log C1) (20 - R1)}{(R2 - R1)}$$

donde: C1 es la concentración del fármaco que produce una caída del FEV₁ inmediatamente menor del 20%, C2 es la concentración del fármaco que produce una caída del FEV₁ inmediatamente mayor del 20%, y R1 y R2 son las caídas del FEV₁ (%) producidas por C1 y C2, respectivamente. Si no se dispone de papel semilogarítmico, se puede aplicar la siguiente fórmula:

$$PC20 = \frac{(C2 - C1) (20 - R1)}{R2 - R1}$$

Hiperrespuesta ligera; PC 20 de histamina o metacolina (mg/ml) entre 8 y 2.

Hiperrespuesta moderada; PC 20 de histamina o metacolina (mg/ml) entre 0,25 y 2.

Hiperrespuesta grave; PC 20 de histamina o metacolina (mg/ml) < 0,25.

- Análisis de regresión lineal de todos los puntos obtenidos en la curva.
- Eligiendo el punto de mayor inflexión.

2. Cuando lo que se pretende es investigar los distintos mecanismos productores de hiperreactividad bronquial, la curva dosis-respuesta requiere un análisis más exhaustivo y la obtención de parámetros que permitan la comparación en tres diversas curvas. Con este propósito se han utilizado diversos modelos de análisis de la curva dosis-respuesta (fig. 3).

- Estudio de su morfología y de los cambios que producen diversos factores como, por ejemplo, el tratamiento previo con fármacos broncodilatadores.
- Análisis de la varianza de todos los puntos contenidos en las curvas.
- Cálculo del área existente por debajo de la curva dosis-respuesta.
- Análisis de la relación dosis-respuesta en términos de sensibilidad y reactividad, lo que requiere determinar la dosis umbral y la pendiente del descenso, res-

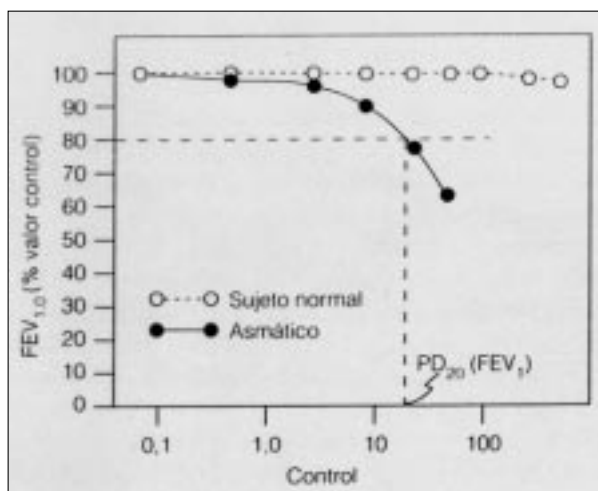


Figura 3. Unidades inhalatorias acumuladas (metacolina).

pectivamente. El umbral o sensibilidad, que se define como aquella dosis capaz de provocar el descenso significativo del parámetro de respuesta elegido, equivale a la DP y se obtiene de manera similar. La pendiente o reactividad se estima mediante la regresión lineal de los puntos de la curva a partir del umbral, utilizando la fórmula $y = ax + b$ (donde $a =$ pendiente).

Medida de la respuesta

El parámetro ideal a utilizar para analizar la obstrucción conseguida con las pruebas de provocación bronquial sería aquel que a la vez fuera sensible, reproducible, no invasivo, capaz de distinguir si la obstrucción se ha producido en una vía aérea grande o pequeña, de fácil ejecución y que exigiera un aparato poco caro. En el momento actual no existe parámetro alguno que reúna todas estas ventajas³⁵. Por ello, su elección va a estar condicionada por dos hechos: el objetivo de la prueba de provocación y las características y técnicas disponibles en cada laboratorio. Resumimos a continuación las ventajas e inconvenientes de los parámetros más utilizados.

– FEV₁ o VEMS. Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. *Ventajas*: Medida muy reproducible, con coeficiente de variación bajo (0-8%), de fácil realización y que no requiere un equipo complejo. Posee elevada especificidad. *Inconvenientes*: Es el parámetro con menor sensibilidad, requiere la utilización de maniobras forzadas que pueden inducir por sí mismas variaciones en el calibre de las vías aéreas y la tos.

– PEF. Flujo máximo espiratorio.

– MEF_{50% FVC} y MEF_{25% FVC}: Flujo espiratorio máximo cuando queda en el pulmón el 50% y el 25% de la FVC. *Ventajas*: Fáciles de realizar mediante aparatos de bajo coste y portátiles. *Inconvenientes*: Presentan una sensibilidad menor

TABLA V. CAMBIOS SIGNIFICATIVOS DEL TEST DE PROVOCACIÓN

Parámetro	% cambio
FEV ₁	↓20
FEF ₂₅₋₇₅	↓25
MEF _{50% FVC}	↓30
PEF	↓25
FRC	↑25
SGaW	↑35

Modificada de las referencias bibliográficas 3, 8 y 9.

que la del FEV₁ y un mayor coeficiente de variación. Proporcionan información sobre la vía aérea pequeña y son dependientes de un volumen y del esfuerzo.

– RaW y SGaW. Resistencia y conductancia específica de las vías aéreas. *Ventajas*: Miden fundamentalmente los cambios en la vía aérea de gran calibre y no precisan maniobras forzadas para su realización. Son muy sensibles, permitiendo detectar cambios pequeños. *Inconvenientes*: Menor reproducibilidad, requieren instrumentación más compleja y cara.

En principio y para los tests inespecíficos, los parámetros de elección son FEV₁ y SGaW.

Errores más frecuentes

1. Errores en la preparación e identificación de las diferentes concentraciones de fármacos.
2. Ventilación minuto insuficiente.
3. Congelación de las válvulas inspiratorias y espiratorias por gran disminución de la temperatura.
4. Defectos en la colaboración del paciente.
5. Olvidar las condiciones previas al inicio del estudio, en especial el mantenimiento de la medicación broncodilatadora.
6. Episodio reciente de infección respiratoria o crisis asmáticas.
7. Ausencia del médico.

Conclusiones

1. La hiperrespuesta bronquial es una respuesta exagerada de las vías aéreas ante estímulos físicos, químicos o inmunológicos, que se manifiesta por obstrucción al flujo aéreo, característica del asmático, y que también se encuentra en otra serie de procesos clínicos.
2. La valoración de la hiperreactividad tiene importantes implicaciones diagnósticas, terapéuticas, epidemiológicas y laborales.
3. Los métodos de estudio a utilizar son diversos, con ventajas e inconvenientes para cada uno.
4. La elección del método vendrá determinada por la sospecha etiológica, clínica dominante y posibilidades de cada laboratorio:

- Test de ejercicio en el asma inducida por ejercicio.
- Test de hiperventilación con historia o clínica de broncoconstricción en ambientes a baja temperatura.
- Tests farmacológicos. Los más frecuentemente utilizados con posibilidades en todas las situaciones previas y mayor estandarización en procedimiento y valores.

Bibliografía

1. Boushey HA, Holtzman MH, Sheller JR, Nadel JA. State of the Art. Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 389-412.
2. Holtzman MJ. Pathophysiology of asthma; an overview of mechanism of bronchial hyperreactivity. En: Mosley J, editor. *Perspectives in asthma 1. Bronchial hyperreactivity*. Londres: Academic Press, 1982; 5-17.
3. Eiser NM, Kerrebijn KF, Quanjer Ph. Guidelines for standardization of bronchial challenges with nonspecific bronchoconstricting agents. *Bull Europ Physiopath Resp* 1983; 19: 495-514.
4. Sterk PJ, Fabbri LM, Quanjer PhH, Cockcroft DW, O'Byrne PM, Anderson SD et al. Airway responsiveness. Standardized challenged testing with pharmacological, physical and sensitivity stimuli in adults. *Eur Respir J* 1993; 6 (Supl 16): 53-83.
5. Dautrebande L, Phillipot E. Crise d'asthme expérimental par aerosols de carbaminoylcholine chez l'ajomme, traité par dispersat de phenylaminopropane. *Presse Med* 1941; 49: 942-946.
6. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* 1945; 25: 785-791.
7. Allegra L, Vianco S, Petrigli G, Robuschi M. Lo sforzo muscolare e la nebulizzazione ultrasonica di H₂O come test di provocazione aspecifica del broncospasmo. En: Pasargiklian, Bocca, editores. *Progressi in medicina respiratoria 1974*. Sirmione: Edizioni Scientifiche Terme e Grandi Alberghi di Sirmione, 1975; 81.
8. Guidelines for bronchial inhalation challenges with pharmacologic and antigenic agents. *American Thoracic Society News Spring*, 1980; 11-19.
9. Ramsdell JW, Hauer D, Nachtwey FJ. Bronchial provocation test. En: Clausen JL, editor. *Pulmonary function test, guidelines and controversies*. Londres: Academic Press, 1982; 205-214.
10. Townley RG, Bewtra AK, Nair NH et al. Metacholine inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 569-574.
11. Alan T. Aquilina. Comparison of airway reactivity induced by histamine, methacholine and isocapnic hyperventilation in normal and asthmatic subjects. *Thorax* 1983; 38: 766-770.
12. Heaton RW, Henderson AF, Castello JF. Cold air as bronchial provocation technique. Reproducibility and comparison with histamine and methacholine inhalation. *Chest* 1984; 86: 811-814.
13. MacDonald NC, Whitmore CK, Makoid MC, Cobby J. Stability of methacholine chloride on bronchial provocation test solutions. *Am J Hosp Pharmacy* 1981; 38: 869-871.
14. Pratter MR, Woodman TF, Irwin RS, Johnson B. Stability of stored methacholine chloride solutions. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 717-719.
15. Britton J, Mortagy A, Tattersfield A. Histamine challenge testing: comparison of three methods. *Thorax* 1986; 41: 128-132.
16. Chatham M, Bleecker ER, Norman PhL, Mason P. A screening test for airway reactivity. An abbreviated methacholine inhalation challenge. *Chest* 1982; 82: 15-18.
17. Parker CD, Bilbo RE, Reed CE. Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1965; 115: 452-458.
18. Heredia JL, Casan P, Palmer A, Codina E, Miralda R, Font I et al. Test abreviado con metacolina en el diagnóstico del asma. *La Coruña: XVIII Congreso de la SEPAR*, 1985.
19. Straus RH, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Chandler E Jr, Jaeger JJ. Influence of heat and humidity on the airway obstruction induced by exercise in asthma. *J Clin Invest* 1978; 61: 433-440.
20. Anderson SD, Silverman M, Godfrey S, König P. Exercise-induced asthma; a review. *Br J Dis Chest* 1975; 69.
21. Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Jaeger JJ. Hyperpnea and heat flux: initial reaction sequence in exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1979; 46: 476.
22. Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH, Jaeger JJ. Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 1977; 297: 743-747.
23. Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S. The refractory period after exercise-induced asthma: its duration and relation to severity of exercise. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117: 247-254.
24. Stearns DR, McFadden ER Jr, Breslin EJ, Ingram RH Jr. Reanalysis of the refractory period in exertional asthma. *J Appl Physiol* 1981; 5: 503-508.

25. Feldman CH, Fox J, Krant E, Feldman D, Davis WJ. Exercise-induced asthma (EIA). Treatment for early and late responses. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 195.
26. Anderson SD, Seale JP, Ferris L, Schoeffel RE, Lindsay DA. An evaluation of pharmacotherapy for exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 612-624.
27. Froelicher VF, Brammel H, Davis G, Noguera I, Steward A, Lancaster MC. A comparison of the reproducibility and physiologic response to three maximal treadmill exercise protocols. *Chest* 1974; 65: 512-517.
28. Bruce RA, Kusumi F, Horner D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85: 546-562.
29. Balke B, Ware RW. An experimental study of "physical fitness" of Air Force personnel. *U.S. Armed Forces Med J* 1959; 10: 678-688.
30. McFadden ER Jr. An analysis of exercise as a stimulus for the production of airway obstruction. *Lung* 1981; 159: 3-11.
31. Eschenbacher N, Sheppard D. Respiratory heat loss is not the sole stimulus for bronchoconstriction induced by isocapnic hyperpnea with dry air. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 894-901.
32. Valencia A. Valoración de la hiperrespuesta bronquial mediante el frío. *Simposium Internacional de Fisiopatología Respiratoria Mecanismos limitantes del flujo aéreo*. Sevilla. Edit. Prensa Española, 1982; 338-362.
33. Neast RC. *Handbook of chemistry and physics (55.a ed.)*. CRC Press, 1974; 41.
34. Schoeffel RE, Anderson SD, Altounyan RE. Bronchial hyperreactivity in response to inhalation of ultrasonically nebulised solutions of distilled water and saline. *Br Med J* 1981; 283: 1.285-1.287.
35. Orehek JJ, Gayraud P, Grimaud C et al. Effect of maximal respiratory maneuvers on bronchial sensitivity of asthmatic patients as compared to normal people. *Br Med J* 1975; 1: 123-125.
36. McFadden ER Jr. Exercise-induced asthma. Recent approach. *Asthma: a symposium*. *Chest* 1988; 93: 1.282-1.283.
37. Gilbert IA, Fouke JM, McFadden ER Jr. Heat and water flux in the intrathoracic airway and exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1.681-1.691.
38. Jones NL. *Clinical exercise testing (3.a ed.)*. Filadelfia: WB Saunders, 1988.
39. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY et al. *Principles of exercise testing and interpretation*. Filadelfia: Lea & Febiger, 1987.
40. Zeballos RJ, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin in Chest Med* 1994; 15: 193-213.
41. Zach M, Polgar G, Kump H, Kroisel P. Cold air challenge of airway hyperreactivity in children: practical application and theoretical aspects. *Pediatr Res* 1984; 18: 469-478.
42. Zach MS, Polgar G. Cold air challenge of airway hyperreactivity in children: dose-response interrelation with a reaction plateau. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 9-17.
43. Assoufi BK, Dally MB, Newman-Taylor AJ, Denisen DM. Cold air test: a simplified standard method for airway reactivity. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 357-394.